

氏 名	青松 直撥
学 位 の 種 類	博士（ 医学 ）
学位記番号	第 5889 号
学位授与年月日	平成 25 年 3 月 21 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項
学 位 論 文 名	CD133 is a Useful Surrogate Marker for Predicting Chemosensitivity to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer (CD133 発現は、乳癌術前化学療法効果予測マーカーとして有用である)
論文審査委員	主 査 平川 弘聖 教授 副 査 日野 雅之 教授 副 査 鰐淵 英機 教授

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

最近、術前化学療法 (Neoadjuvant chemotherapy;NAC) が切除可能乳癌の標準治療に含まれている。しかしながら、その効果予測に有用なマーカーは明らかにされていない。近年、種々の癌において癌幹細胞が治療抵抗性の原因の一つと考えられている。ALDH1、CD133 は乳癌幹細胞マーカーとして報告され、化学療法のバイオマーカーとなる可能性が考えられるが、乳癌の NAC における効果予測としての意義は明らかにされていない。そこで、これらの癌幹細胞マーカーが NAC 症例の効果および転移再発予測マーカーとして有用であるか検討した。

【対象】

FEC (5FU+ epirubicin+ cyclophosphamide) followed by weekly paclitaxel を用いた NAC 後に手術を施行した原発性乳癌 102 例。

【方法】

NAC 施行前針生検組織標本および NAC 施行後切除組織標本のパラフィン包埋切片を用い、ER、PR、HER2、CD133、ALDH1 の免疫組織化学染色を行い、NAC 効果や予後との関連性を検討した。

【結果】

NAC 前針生検標本における CD133 発現は、47 例 (46%) が陽性であり、CD133 陰性例に比べ、pCR (pathological complete response) 率が有意に低かった。一方、ALDH1 は pCR との相関は認めなかった。多変量解析において CD133 は独立した pCR 予測因子となった。再発は、CD133 陽性 47 例中 21 例 (45%)、陰性 55 例中 7 例にみられ、CD133 陽性例で有意に再発が高率であった。また、CD133 発現陽性例は、無病生存期間・全生存期間の有意な短縮を認め、独立した予後予測因子となった。

【結論】

CD133 発現は NAC 効果や再発予測に有用なマーカーであることが示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

術前化学療法 (neoadjuvant chemotherapy;NAC) が切除可能乳癌の治療成績向上目的に標準治療として導入されつつある。しかしながら、その効果予測に有用なバイオマーカーは明らかにされていない。近年、種々の癌において癌幹細胞が治療抵抗性の原因の一つと考えられている。CD133、ALDH1 は乳癌幹細胞マーカーとして報告され、化学療法のバイオマーカーとなる可能性が考えられるが、乳癌の NAC における効果予測としての意義は明らかにされていない。本研究はこれらの癌幹細胞マーカーが NAC の効果および転移再発予測マーカーとして有用であるか検討している。

方法は、FEC (5FU+ epirubicin+ cyclophosphamide)、weekly paclitaxel 逐次投与を用いた NAC 後に手術を施行した Stage II A, II B, III A の原発性乳癌 102 例を対象とし、NAC 施行前針生検組織標本および NAC 施行後切除組織標本のパラフィン包埋切片を用い、CD133、ALDH1 の免疫組織化学染色を行い、NAC の効果や予後との関連性を検討している。

結果は、NAC 前針生検標本における CD133 発現陽性例は、陰性例に比べ pCR (pathological complete response) 率が有意に低かった(19% vs 38%)。一方、ALDH1 発現は pCR との相関は認めなかった。多変量解析において CD133 は独立した pCR 予測因子となった。再発は、CD133 陽性 47 例中 21 例 (45%)、陰性 55 例中 7 例にみられ、陽性例で再発が有意に高率であった。また、CD133 発現陽性例は、無病生存期間・全生存期間の有意な短縮を認め、独立した予後予測因子であった。

以上の結果より、CD133 は乳癌の NAC の効果予測や再発予測に有用なマーカーであることが示唆された。

本論文は、乳癌において、癌幹細胞マーカーである CD133 が術前化学療法効果や再発予測に有用であることを明らかにしたものであり、乳癌の個別化治療や化学療法耐性機序の解明に寄与するものと考えられる。よって、本研究は博士（医学）の学位を授与されるに値するものと判定された。